

## ОТЗЫВ

официального оппонента Кира Евгения Федоровича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Медицинской академии акционерного общества «Группа компаний «Медси», Заслуженного деятеля науки РФ, Заслуженного врача РФ, академика РАЕН, на диссертационную работу Кима Дмитрия Глебовича «Негонококковый уретрит, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, у мужчин: тактика ведения», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

### Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность проблемы негонококкового уретрита (НГУ) у мужчин должна быть оценена, как с позиции влияния на мужское здоровье, поскольку может приводить к уретрогенному распространению инфекции с развитием патологии в придаточных половых железах и потенциальной возможностью снижения фертильности у мужчин, так и с позиции влияния на женское здоровье, в связи с частой ассоциацией НГУ у мужчин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) у их половых партнёров.

Медико-социальная значимость НГУ обусловлена еще и тем, что является довольно распространенным заболеванием и встречается у мужчин преимущественно молодого возраста, а также повышает риск инфицирования и передачи инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), включая ВИЧ.

Выявление причин развития НГУ в ряде случаев представляет определенные трудности. Одним из наиболее сложных этапов диагностики заболевания является установление этиологического фактора развития воспаления в уретре, что напрямую влияет на выбор адекватного этиотропного лечения и способствует повышению его эффективности.

В настоящее время рекомендации по тактике врача в тех случаях, когда этиологический фактор развития воспаления в уретре не установлен, ограничиваются назначением эмпирического лечения антибактериальными препаратами. Однако, такая тактика приблизительно в 20–35% случаев не приводит к успеху в лечении. Это может объясняться, в первую очередь, отсутствием чувствительности у неустановленных этиологических агентов НГУ к назначаемым препаратам.

Нельзя исключить в таких случаях, что в качестве этиологических факторов развития воспаления в уретре могут выступать трудно культивируемые облигатные и/или

факультативные анаэробные бактерии, многие, из которых ассоциированы с нарушениями микробиоты влагалища у женщин, одним из самых частых проявлений которых, является бактериальный вагиноз (БВ).

Исследования, проведенные в последние годы с применением методов секвенирования, показали возможность обмена БВ-ассоциированными микроорганизмами между партнерами при половых контактах.

В настоящее время установлена связь БВ-ассоциированных бактерий с развитием патологии репродуктивного тракта у женщин, однако влияние этих микроорганизмов на здоровье мужчин остается предметом дискуссий.

Все вышеизложенное подтверждает, что диссертационное исследование Кима Дмитрия Глебовича, посвященное разработке тактики ведения пациентов с НГУ, ассоциированным с анаэробными микроорганизмами, является актуальным и имеет большое научное и практическое значение.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Достоверность сформулированных в диссертации результатов работы, выводов и практических рекомендаций обоснована детально проработанным дизайном исследования, теоретическими решениями, которые не противоречат известным положениям науки и получены в результате обследования и лечения достаточно большого количества участников исследования; базируется на адекватных взаимодополняемых клинических, лабораторных и статистических методах исследования, обоснованных выводах, согласуется с работами известных отечественных и зарубежных ученых.

В результате проведенных исследований автором получены данные, научная новизна которых заключается в следующем: определены эпидемиологические особенности НГУ, ассоциированного с анаэробными микроорганизмами, а также установлены особенности клинического течения и лабораторные признаки такого уретрита. Проведен ретроспективный сравнительный анализ микробиоты уретры у пациентов с НГУ в зависимости от состояния биоценоза влагалища их половых партнерш-женщин. Выполнен сравнительный анализ состава микробиоты уретры мужчин и влагалища их половых партнерш-женщин, а также проведена оценка случаев взаимного соответствия микробиоценозов урогенитальных трактов половых партнеров по видовому составу. Автором разработан и предложен для практического использования алгоритм терапии идиопатического НГУ, основанный на эпидемиологическом подходе, и проведена оценка клинической и микробиологической эффективности антибактериальной терапии

НГУ, проведенной согласно разработанному алгоритму ведения пациентов с НГУ, учитывающему влияние БВ-ассоциированных микроорганизмов на развитие уретрита.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе Кима Дмитрия Глебовича, основаны на результатах клинико-анамнестического, эпидемиологического исследований, отраженных в оригинальной анкете пациента для мужчин и женщин-участников исследования, а также на современных клинических и лабораторных методах исследования.

Диссертационная работа является репрезентативной, базируется на фактическом анализе 166 мужчин и 174 их половых партнерш-женщин.

Для решения поставленных задач автор в **первой** части исследования показал эпидемиологические аспекты НГУ у мужчин, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус, а также специфику сексуального поведения и особенности социально-демографической характеристики пациентов. Дальнейший ход исследования выявил особенности клинического течения такого уретрита, а также показал более высокую клиническую эффективность лечения мужчин с уретритом, половые партнерши которых имели позитивный БВ-статус, основанную на эпидемиологических данных, в сравнении с эмпирической терапией идиопатического уретрита, что свидетельствовало о справедливости выдвинутой автором гипотезы об этиологической роли анаэробных БВ-ассоциированных микроорганизмов в развитии НГУ у мужчин. Однако ключевым условием, для подтверждения данной гипотезы, являлось установление факта прямой причастности анаэробных микроорганизмов к развитию воспаления в уретре у этих пациентов. Это и было показано в ходе выполнения **второго** этапа исследования, который включил в себя детальный анализ ранее депонированных образцов биологического материала уретры и ППМ мужчин, с целью проведения сравнительной оценки состава микробиоты уретры у пациентов в выделенных клинических подгруппах. Проведенный анализ показал, что в подгруппе пациентов с воспалением в уретре, половые партнерши которых страдали БВ, анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы выявляли достоверно чаще, не только в сравнении со здоровыми мужчинами контрольных подгрупп, но также и с пациентами с идиопатическим уретритом и отсутствием БВ у половых партнерш.

Диссертантом решены все поставленные задачи. Данные, полученные в ходе исследования, проанализированы с помощью современных методов статистической обработки. Обоснованность выводов и рекомендаций подтверждается использованием современных методов исследования, апробацией полученных результатов на международных и российских научных конференциях, в научной печати, а также практической деятельности.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Результаты диссертационной работы Кима Д.Г. позволяют дополнить существующие знания об этиологии НГУ у мужчин и выделить из НГУ с неустановленной этиологией новый вид уретрита – **анаэробный** НГУ, который имеет ряд клинических и лабораторных особенностей в сравнении с идиопатическим НГУ.

Практическая ценность проведенного исследования отражается в разработке алгоритма ведения пациентов с анаэробным НГУ, внедренного в практическую работу филиалов ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» в форме методических рекомендаций «Тактика ведения пациентов с анаэробным уретритом. Методические рекомендации № 132». Данные методические рекомендации будут способствовать повышению эффективности терапии НГУ у мужчин, а также снижению риска развития осложнений и формирования устойчивости микроорганизмов к антибиотикам.

### **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа оформлена на 182 страницах компьютерного текста и оформлена согласно существующим требованиям, состоит из введения, 6 глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 10 рисунками. Библиографический указатель содержит 307 источников, из них 37 российских, 270 зарубежных авторов.

Во **введении** изложены основные предпосылки проведения диссертационного исследования, обоснована актуальность темы исследования, чётко сформулированы цели и задачи, основные положения, выносимые на защиту, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

**Первая глава** охватывает обширный обзор научной литературы, посвященной тематике уретрита у мужчин с раскрытием современных представлений о значении НГУ, проблемах диагностики заболевания и его терапевтических аспектах. Особое внимание автор уделил теме этиологии НГУ у мужчин, с оценкой возможной этиологической роли БВ-ассоциированных микроорганизмов в развитии уретрита.

Анализ данной главы позволяет отметить, что соискатель хорошо ориентируется в изучаемой проблеме и знает научные труды российских и зарубежных ученых, посвящённых теме диссертационной работы.

**Вторая глава** посвящена материалам и методам исследований. В ней дана характеристика группам и подгруппам пациентов и подходам к их изучению. В главе подробно описан дизайн исследования, основанный на эпидемиологическом подходе, с иллюстрацией наглядной блок-схемой. Подробно описаны клинические, лабораторные методы исследования, методы анкетирования пациентов в клинических группах. Представлены схемы терапии пациентов с НГУ, в зависимости от БВ-статуса половых партнерш, а также критерии включения и исключения пациентов, способствующие объективизации выводов. Тщательно продуманы методы статистической обработки данных.

**В третьей главе** дана клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов. Показано, что пациенты с НГУ и позитивным БВ-статусом половых партнерш чаще не состояли в браке, достоверно чаще принадлежали к возрасту наибольшей сексуальной активности и имели признаки рискованного сексуального поведения, чем при идиопатическом НГУ. Полученные данные могут быть расценены, как факторы, характерные для сексуально-трансмиссивных инфекций. Также показано, что НГУ у мужчин, половые партнерши которых страдали БВ имеет менее выраженные клинические симптомы и признаки заболевания, а также менее выраженные признаки воспаления в уретре при лабораторном обследовании, в отличие от идиопатического НГУ и отсутствием БВ у половых партнерш.

**Четвёртая глава** диссертации посвящена микробиологической характеристике пациентов с НГУ. Показано, что у мужчин с уретритом и позитивным БВ-статусом половых партнерш анаэробные БВ-ассоциированные микроорганизмы выявлялись достоверно чаще, в сравнении с идиопатическим НГУ и негативным БВ-статусом половых партнерш. Кроме того, установлено, что анаэробные микроорганизмы присутствовали в уретре у пациентов с НГУ и позитивным БВ-статусом половых партнерш, в большинстве случаев, в комбинации с *G. vaginalis*, которую выявляли в 87,5%-100% случаев. Также автором

проведен сравнительный анализ микробиоценозов уретры у мужчин и влагалища их половых партнерш-женщин, который показал, что наиболее высокие показатели совпадения результатов были отмечены для *G. vaginalis* и *A. vaginae* (83,6% и 82,1%, соответственно), что расценено диссертантом в качестве аргумента в пользу сексуально-трансмиссивного характера передачи этих микроорганизмов.

В пятой главе диссертации представлена оценка эффективности антибактериальной терапии пациентов с НГУ.

Автором проведен детальный анализ динамики изменения клинических симптомов и признаков уретрита, а также данных лабораторного обследования у пациентов в выделенных клинических подгруппах до и после проведения антибактериальной терапии. Анализ показал, что терапия пациентов с НГУ и позитивным БВ-статусом половых партнерш, с применением эпидемиологического подхода клиндамицином и нифурателом была более эффективной, как с учетом динамики изменений клинических симптомов и признаков уретрита, так и лабораторных данных, полученных при микроскопии уретрального мазка, окрашенного по Граму, и/или ППМ.

В шестой главе последовательно обсуждены результаты каждого раздела проведенного исследования в соотношении с материалами современных научных трудов. Автором дана подробная интерпретация полученных клинико-эпидемиологических, лабораторных, микробиологических данных, а также проведен критический анализ результатов терапии пациентов с НГУ. В заключительной главе соискатель убедительно аргументирует выделение из НГУ с неустановленной этиологией развития отдельной формы уретрита, ассоциированного с анаэробными бактериями, и предлагает назвать такой уретрит анаэробным. Резюмирует данную главу разработанный автором алгоритм лечения мужчин с уретритом с учетом БВ-статуса их половых партнерш.

Пять выводов логично вытекают из материала диссертации и объективно отражают основные положения проведенных исследований, свидетельствуют о решении поставленных задач и достижении цели диссертационного исследования.

В диссертационной работе приведены практические рекомендации по диагностике и тактике ведения НГУ у мужчин с применением эпидемиологического подхода.

Область, методы и способы проведения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

**Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати**

Результаты представленной работы опубликованы в 7 научных трудах, в том числе 3 публикациях в журналах, индексируемых в международной наукометрической базе цитирования Scopus, 1 – в журнале, рекомендованном ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 – в сборниках тезисов и конференций, 1 методические рекомендации.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат Кима Дмитрия Глебовича «Негонококковый уретрит, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, у мужчин: тактика ведения» является кратким изложением проведенного исследования, отражает его основное содержание работы, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к работе Кима Д.Г. нет. Имеющиеся недостатки в её оформлении, отдельные опечатки и стилистические ошибки не оказывают влияния на качество диссертации и сделанные выводы. Однако, имеется ряд вопросов, на которые прошу диссертанта дать ответы:

1. Насколько верифицированы и валидированы методы молекулярно-биологических исследований соскобов из влагалища женщин и уретры мужчин?
2. Как Вы объясните, что в группе мужчин – половых партнеров женщин с БВ (1А), дизурический синдром и признаки воспаления уретры встречались реже, чем у мужчин – половых партнеров женщин без БВ (1Б)?
3. С какой частотой анаэробный НГУ встречается у женщин с БВ по сравнению с другими вариантами НГУ?
4. Помимо частоты выявления *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, микоплазм, грибов и др. выполнялись ли количественные определения их составов и если да, то какие величины имели значение?

### **Заключение по работе**

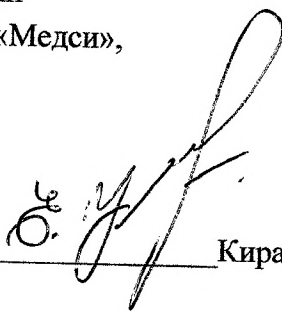
Диссертация Кима Дмитрия Глебовича «Негонококковый уретрит, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами, у мужчин: тактика ведения» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, является завершённой научно-

квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для дерматовенерологии – разработан алгоритм ведения пациентов с НГУ, основанный на эпидемиологическом подходе.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует критериям раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-12 от 03.07.2023г., а её автор, Ким Дмитрий Глебович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
Медицинской академии АО «Группа компаний «Медси»,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
Заслуженный врач РФ, академик РАЕН,  
доктор медицинских наук  
(14.01.01 Акушерство и гинекология),  
профессор

  
Кира Е.Ф.

Дата: 01.04. 2024г.

123242, г. Москва, ул. Красная Пресня, 16,  
Тел. +7 (985) 188–8786, E-mail: [kira.ef@medsigroup.ru](mailto:kira.ef@medsigroup.ru)

Подпись д. м. н. профессора Евгения Федоровича Кира «Заверяю»:  
Главный специалист управления трудовых отношений



Анастасия Юрьевна Дворецкова

01.04. 2024г.

Акционерное общество «Группа компаний «Медси», 123056, г. Москва, Беговая аллея, 9а.  
Тел. +7 (495) 021-47-02; +7 (495) 737-07-93, e-mail: [info@medsigroup.ru](mailto:info@medsigroup.ru);  
[medacademia@medsigroup.ru](mailto:medacademia@medsigroup.ru)